

10/538126
PCT/JP 03/15767

Rec'd PCT/PTO 06 JUN 2005
10.12.03

日 本 国 特 許 庁
JAPAN PATENT OFFICE

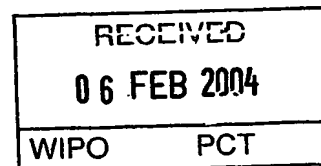
別紙添付の書類に記載されている事項は下記の出願書類に記載されている事項と同一であることを証明する。

This is to certify that the annexed is a true copy of the following application as filed with this Office.

出 願 年 月 日
Date of Application: 2 0 0 2 年 1 2 月 1 0 日

出 願 番 号
Application Number: 特 願 2 0 0 2 - 3 5 7 5 5 6
[ST. 10/C]: [J P 2 0 0 2 - 3 5 7 5 5 6]

出 願 人
Applicant(s): 日本化薬株式会社

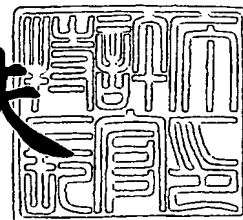


PRIORITY DOCUMENT
SUBMITTED OR TRANSMITTED IN
COMPLIANCE WITH
RULE 17.1(a) OR (b)

2 0 0 4 年 1 月 2 2 日

特許庁長官
Commissioner,
Japan Patent Office

今 井 康 夫



BEST AVAILABLE COPY

出証番号 出証特 2 0 0 3 - 3 1 1 2 3 4 2

【書類名】 特許願

【整理番号】 NKM1891

【あて先】 特許庁長官 殿

【国際特許分類】 C07D237/02

【発明者】

 【住所又は居所】 埼玉県熊谷市石原 2 1 3 8 - 9

 【氏名】 黒岩 俊介

【発明者】

 【住所又は居所】 東京都北区赤羽南 1 - 1 1 - 7 - 7 0 4

 【氏名】 小田中 淳子

【発明者】

 【住所又は居所】 東京都北区志茂 5 - 3 9 - 1 4

 【氏名】 丸山 佐起子

【発明者】

 【住所又は居所】 埼玉県吉川市保 1 - 3 1 - 2 - 1 0 5

 【氏名】 佐藤 美孝

【発明者】

 【住所又は居所】 東京都北区志茂 3 - 1 7 - 1

 【氏名】 戸村 有宏

【特許出願人】

 【識別番号】 000004086

 【氏名又は名称】 日本化薬株式会社

 【代表者】 中村 輝夫

 【電話番号】 03-3237-5234

【手数料の表示】

 【予納台帳番号】 010319

 【納付金額】 21,000円

【提出物件の目録】

 【物件名】 明細書 1

【物件名】

要約書 1

【プルーフの要否】

要

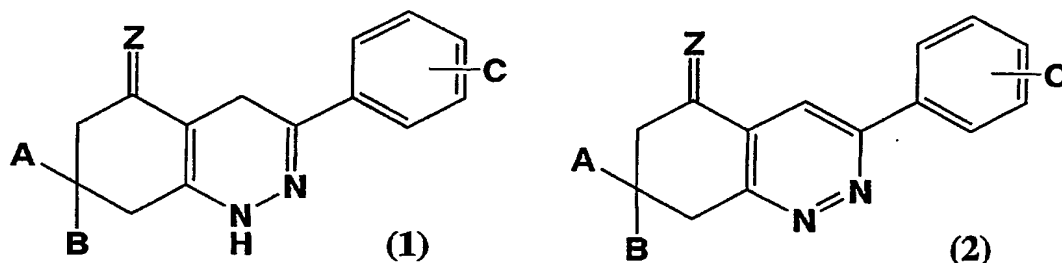
【書類名】 明細書

【発明の名称】 新規シンノリン誘導体とその用途

【特許請求の範囲】

【請求項 1】 下記一般式 (1) 又は (2)

【化 1】



〔式中、A、Bはそれぞれ独立に水素原子あるいは低級アルキル基を示し、Cはハロゲン低級アルキル基を示し、Zは酸素原子又はN-Yを示しYはアミノ基、低級アルキルアミノ基、水酸基あるいは低級アルコキシ基を示す〕で表されるシンノリン誘導体又はその生理学的に許容される塩を有効成分とする抗腫瘍剤。

【請求項 2】 Aが水素原子又はメチル基、Bが水素原子又はメチル基、Cが3-トリフルオロメチル基、Zが酸素原子である請求項 1 記載の抗腫瘍剤。

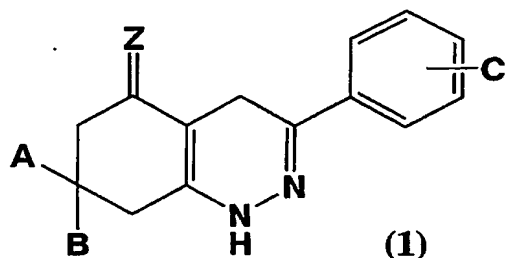
【請求項 3】 Aが水素原子、Bがメチル基、Cが3-トリフルオロメチル基、Zが酸素原子である請求項 2 記載の抗腫瘍剤。

【請求項 4】 Aが水素原子又はメチル基、Bが水素原子又はメチル基、Cが3-トリフルオロメチル基、ZがN-Y、Yがアミノ基である請求項 1 記載の抗腫瘍剤。

【請求項 5】 Aが水素原子、Bがメチル基、Cが3-トリフルオロメチル基、ZがN-Y、Yがアミノ基である請求項 4 記載の抗腫瘍剤。

【請求項 6】 下記一般式 (1)

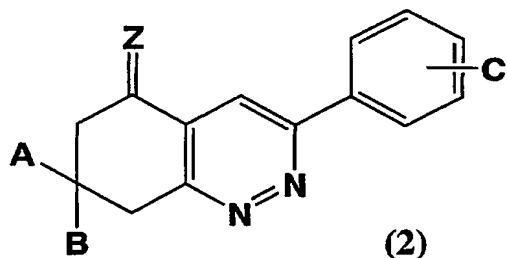
【化2】



〔式中、A、Bはそれぞれ独立に水素原子あるいは低級アルキル基を示し、Cはハロゲン低級アルキル基を示し、ZはN-Yを示しYはアミノ基、低級アルキルアミノ基、水酸基あるいは低級アルコキシ基を示す〕で表されるシンノリン誘導体又はその生理学的に許容される塩。

【請求項7】 下記一般式(2)

【化3】



〔式中、A、Bはそれぞれ独立に水素原子あるいは低級アルキル基を示し、Cはハロゲン低級アルキル基を示し、Zは酸素原子又はN-Yを示しYはアミノ基、低級アルキルアミノ基、水酸基あるいは低級アルコキシ基を示す〕で表されるシンノリン誘導体又はその生理学的に許容される塩。

【請求項8】 Aが水素原子、Bがメチル基、Cが3-トリフルオロメチル基、Zが酸素原子である請求項7記載のシンノリン誘導体又はその生理学的に許容される塩。

【請求項9】 Aが水素原子、Bがメチル基、Cが3-トリフルオロメチル基、ZがN-Yで、Yがアミノ基である請求項7記載のシンノリン誘導体又はその生理学的に許容される塩。

【発明の詳細な説明】

【0001】

【発明の属する技術分野】

本発明は、新規なシンノリン誘導体及びその生理学的に許容される塩、並びにシンノリン誘導体及びその生理学的に許容される塩を有効成分とする抗腫瘍剤等に関する。

【0002】**【従来の技術】**

悪性腫瘍とは正常の機構からはずれて生体内で増殖を続け、治療をしなければ宿主の死を招くような細胞群を指す。悪性腫瘍は外科的な切除、放射線照射、ホルモン療法又は化学療法で治療するのが一般的であるが、特に悪性固形腫瘍の治療の第一選択は外科的手術である。放射線療法、ホルモン療法及び化学療法は手術前にも為されるが、手術後の補助療法あるいは手術による治療が不可能と思われる悪性固形腫瘍の治療方法として用いられるのが一般的である。化学療法が悪性固形腫瘍に対して主たる治療方法ではない理由は、従来、これに対する広い抗癌スペクトルを持ち、重篤な副作用がない有効な抗腫瘍剤が存在しなかったからである。

【0003】

一方、非特許文献1には中枢神経系に作用を持つシンノリン誘導体が、非特許文献2にはモノアミノキシダーゼ阻害作用を有するシンノリン誘導体が報告されている。しかしながら、本発明の一般式(1)及び(2)で表されるシンノリン誘導体についてはこれら文献には開示が無く、又、シンノリン誘導体が抗癌作用を有することは報告がない。

又、非特許文献3にはシンノリン誘導体の合成や反応が記載されているが、ハロゲノ低級アルキル基で置換されたフェニル基を有する誘導体は記載されていない。

【0004】**【非特許文献1】**

ラシミ K. サー等、中枢神経系に活性な5-オキソ-1, 4, 5, 6, 7, 8-ヘキサヒドロシンノリン類、ジャーナル オブ メディシナル ケミストリー、アメリカ合衆国、ACS出版、1976年、19巻、508-511頁(Ra

shmi K. Shah et al., Central Nervous System Active 5-Oxo-1, 4, 5, 6, 7, 8-Hexahydrocinnolines, Journal of Medicinal Chemistry, 1976, vol. 19, p. 508-511)

【非特許文献2】

アンジェロ カロッティ等、縮合ピリダジン及びピリミジンによるモノアミンオキシダーゼ-B阻害：脂溶性の影響と構造活性相関、ジャーナル オブ メディシナル ケミストリー、アメリカ合衆国、ACS出版、1998年、41巻、3812-3820頁 (Angelo Carotti et al., Inhibition of Monoamine Oxidase-B by Condensed Pyridazines and Pyrimidines: Effects of Lipophilicity and Structure-Activity Relationships, Journal of Medicinal Chemistry, 1998, vol. 41, p. 3812-3820)

【非特許文献3】

K. ナガラジャン等、4, 6, 7, 8-テトラヒドロ-5 (1H) -シンノリノンの合成と反応、インディアン ジャーナル オブ ケミストリー、インド、1986年、25B巻、697-708頁 (K. Nagarajan et al., Synthesis & Reactions of 4, 6, 7, 8-Tetrahydro-5 (1H) -cinnolinones, Indian Journal of Chemistry, 1986, vol. 25B, p. 697-708)

【0005】

【発明が解決しようとする課題】

上述のとおり悪性固形腫瘍に対する治療方法において、第一選択は現在のところ外科的手術であるが、手術は癌患者に対して肉体的・精神的な苦痛を与え、更に腫瘍が転移していれば切除は広範囲にわたることとなり、手技的にも困難を極めているのが現状である。術前或いは術後でのホルモン及び化学療法は、手術範

囲を狭め、手術によって切除出来ない腫瘍を縮小・消失させ、術後の再発を予防するために必要不可欠となっている。

以上の現状を踏まえると、悪性固形腫瘍に対して優れた抗腫瘍効果を示す抗腫瘍剤の開発が望まれている。

【0006】

【課題を解決するための手段】

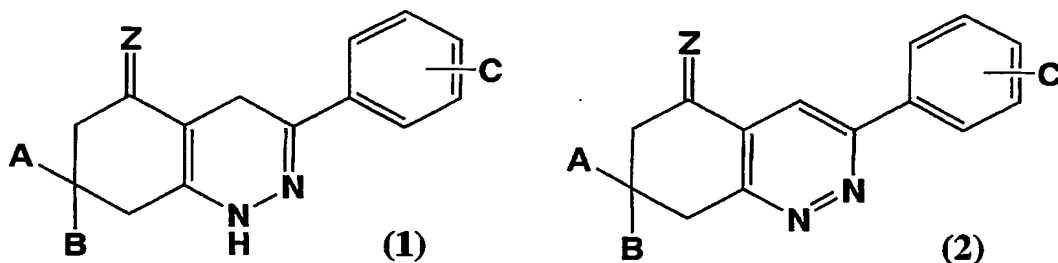
上記課題を解決するために鋭意検討した結果、本発明者等は新規シンノリン誘導体及びその薬学的に許容し得る塩が抗腫瘍活性を有することを見出し、本発明を完成した。

即ち、本発明は、

1) 下記一般式 (1) 又は (2)

【0007】

【化4】



【0008】

[式中、A、Bはそれぞれ独立に水素原子あるいは低級アルキル基を示し、Cはハロゲノ低級アルキル基を示し、Zは酸素原子又はN-Yを示しYはアミノ基、低級アルキルアミノ基、水酸基あるいは低級アルコキシ基を示す] で表されるシンノリン誘導体又はその生理学的に許容される塩を有効成分とする抗腫瘍剤；
2) Aが水素原子又はメチル基、Bが水素原子又はメチル基、Cが3-トリフルオロメチル基、Zが酸素原子である上記1) 記載の抗腫瘍剤；

【0009】

3) Aが水素原子、Bがメチル基、Cが3-トリフルオロメチル基、Zが酸素原子である上記2) 記載の抗腫瘍剤；

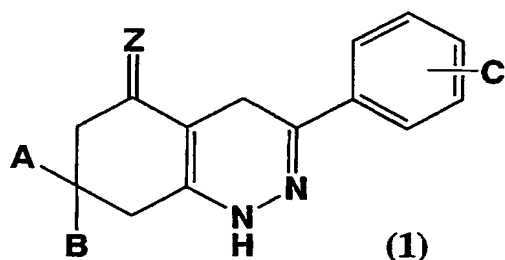
4) Aが水素原子又はメチル基、Bが水素原子又はメチル基、Cが3-トリフルオロメチル基、ZがN-Y、Yがアミノ基である上記1)記載の抗腫瘍剤；

5) Aが水素原子、Bがメチル基、Cが3-トリフルオロメチル基、ZがN-Y、Yがアミノ基である上記4)記載の抗腫瘍剤；

6) 下記一般式(1)

【0010】

【化5】



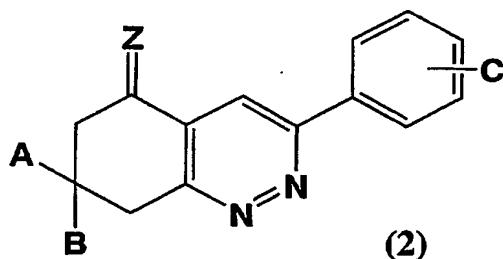
【0011】

[式中、A、Bはそれぞれ独立に水素原子あるいは低級アルキル基を示し、Cはハロゲン低級アルキル基を示し、ZはN-Yを示しYはアミノ基、低級アルキルアミノ基、水酸基あるいは低級アルコキシル基を示す] で表されるシンノリン誘導体又はその生理学的に許容される塩；

7) 下記一般式(2)

【0012】

【化6】



【0013】

[式中、A、Bはそれぞれ独立に水素原子あるいは低級アルキル基を示し、Cはハロゲン低級アルキル基を示し、Zは酸素原子又はN-Yを示しYはアミノ基、低級アルキルアミノ基、水酸基あるいは低級アルコキシル基を示す] で表される

シンノリン誘導体又はその生理学的に許容される塩；

8) Aが水素原子、Bがメチル基、Cが3-トリフルオロメチル基、Zが酸素原子である上記7)記載のシンノリン誘導体又はその生理学的に許容される塩；

9) Aが水素原子、Bがメチル基、Cが3-トリフルオロメチル基、ZがN-YでYがアミノ基である上記7)記載のシンノリン誘導体又はその生理学的に許容される塩；

に関する。

【0014】

【発明の実施の形態】

本発明は、上記一般式(1)又は(2)〔式中、A、Bはそれぞれ独立に水素原子あるいは低級アルキル基を示し、Cはハロゲン低級アルキル基を示し、Zは酸素原子又はN-Yを示しYはアミノ基、低級アルキルアミノ基、水酸基あるいは低級アルコキシル基を示す〕で表されるシンノリン誘導体又はその生理学的に許容される塩を有効成分とする抗腫瘍剤である。

本発明に使用される上記一般式(1)又は(2)で表されるシンノリン誘導体において、低級アルキル基とは炭素数1～4の直鎖もしくは分岐鎖のアルキル基、例えばメチル基、エチル基、n-プロピル基、イソプロピル基、n-ブチル基、sec-ブチル基、tert-ブチル基等が挙げられる。これらのうち、好ましい基としてはメチル基、エチル基が挙げられ、特に好ましい基としてはメチル基が挙げられる。

【0015】

又、ハロゲン低級アルキル基の低級アルキル基としては、上記の低級アルキル基と同様な基が挙げられ、好ましい基も同様である。ハロゲン低級アルキル基のハロゲン原子としては、フッ素原子、塩素原子、臭素原子又はヨウ素原子が挙げられる。ハロゲン原子の置換数としては1個から置換可能な最大個数まで本発明に含まれ、複数個置換している場合、置換しているハロゲン原子は同一でも異なってもよい。具体的には例えば、1-クロロプロピル基、トリクロロメチル基、トリフルオロメチル基、1, 1, 1-トリフルオロエチル基、ペンタフルオロエチル基、1, 1-ジフルオロ-1-クロロエチル基等が挙げられ、好ましく

はペンタフルオロエチル基、トリフルオロメチル基等が挙げられ、特に好ましくはトリフルオロメチル基である。

上記ハロゲノ低級アルキル基は、ベンゼン環上に置換しているが、その置換位置は特に限定されず、又、置換数も1～5の任意の整数を取り得る。

中でも特に好ましくは、3位のみに置換した3-トリフルオロメチルフェニル体である。

【0016】

上記一般式(1)又は(2)のN-Yにおいて低級アルキルアミノ基とは、上記低級アルキル基が1個又は2個置換したアミノ基であり、低級アルキル基として上記に例示した基が挙げられ、好ましい基も上記の通りである。

又、低級アルコキシ基とは、炭素数1～4の直鎖もしくは分岐鎖のアルコキシ基を示し、例えばメトキシ基、エトキシ基、n-プロポキシ基、イソプロポキシ基、n-ブトキシ基、イソブトキシ基、tert-ブトキシ基等が挙げられ、これらのうち、好ましい基としてはメトキシ基、エトキシ基が挙げられる。

【0017】

本発明の抗腫瘍剤として用いられる一般式(1)で表される化合物としては、例えば以下のものが挙げられる。

7-メチル-3-(3-トリフルオロメチルフェニル)-4,6,7,8-テトラヒドロ-1H-シンノリン-5-オン、

7,7-ジメチル-3-(3-トリフルオロメチルフェニル)-4,6,7,8-テトラヒドロ-1H-シンノリン-5-オン、

7-メチル-3-(4-クロロメチルフェニル)-4,6,7,8-テトラヒドロ-1H-シンノリン-5-オン、

3-(3-トリフルオロメチルフェニル)-4,6,7,8-テトラヒドロ-1H-シンノリン-5-オン。

【0018】

一般式(2)で表される化合物としては例えば以下のものが挙げられる。

7-メチル-3-(3-トリフルオロメチルフェニル)-7,8-ジヒドロ-6H-シンノリン-5-オン、

7-エチル-3-(2-プロモメチルフェニル)-7, 8-ジヒドロ-6H-シンノリン-5-オン、

7-メチル-3-(4-ペンタフルオロエチルフェニル)-7, 8-ジヒドロ-6H-シンノリン-5-オン、

7, 7-ジメチル-3-(3-トリフルオロメチルフェニル)-7, 8-ジヒドロ-6H-シンノリン-5-オン、

[7-メチル-3-(3-トリフルオロメチルフェニル)-7, 8-ジヒドロ-6H-シンノリン-5-イリデン] ヒドラジン、

N-エチル-N'-[7-イソプロピル-3-(4-クロロメチルフェニル)-7, 8-ジヒドロ-6H-シンノリン-5-イリデン] ヒドラジン、

7-イソプロピル-3-(2-トリクロロメチルフェニル)-7, 8-ジヒドロ-6H-シンノリン-5-オン-O-メチルオキシム、

7-エチル-7-メチル-3-(4-トリフルオロメチルフェニル)-7, 8-ジヒドロ-6H-シンノリン-5-オン-O-エチルオキシム。

【0019】

上記一般式(1)及び(2)で表される化合物が不斉炭素を有する場合には、それらの化合物は光学活性体あるいはラセミ体として存在するが、本発明には光学活性体あるいはラセミ体、それらの混合物等が包含される。更に、該化合物の水和物又は溶媒和物も本発明に含まれる。

又、イミノ結合($C=N$)に基づく立体異性体及びそれらの混合物も、本発明に含まれる。

【0020】

本発明における生理学的に許容される塩としては、塩酸、硫酸等の鉱酸との塩、酢酸、コハク酸、フマル酸、マレイン酸、クエン酸、安息香酸、酒石酸、メタンスルホン酸、p-トルエンスルホン酸等の有機酸との塩等が挙げられる。又、これらの塩は通常の造塩反応に付すことにより容易に調製される。

【0021】

本発明の抗腫瘍剤は、シンノリン誘導体又はその生理学的に許容される塩を単独又は賦形剤あるいは担体と混合して懸濁液、乳剤、注射剤、吸入剤、錠剤、丸

剤、顆粒剤、細粒剤、散剤、カプセル剤、経口用液剤、座剤、経皮用液剤、経皮用貼付剤、軟膏剤、経粘膜液剤、経粘膜添付剤等の製剤とし、経口的に、又は非経口的に投与される。賦形剤又は担体等の添加剤としては薬剤学的に許容されるものが選ばれ、その種類及び組成は投与経路や投与方法によって決まる。例えば注射剤の場合、一般に食塩、グルコースやマンニトール等の糖類が望ましい。経口剤の場合、でんぷん、乳糖、結晶セルロース、ステアリン酸マグネシウム等が望ましい。所望に応じて上記製剤中に助剤、安定剤、湿潤剤、又は乳化剤、緩衝液及びその他の通常使用される添加剤が含まれていてもよい。

【0022】

製剤中における本化合物の含量は製剤により種々異なるが、通常、0.1～100重量%、好ましくは1～98重量%である。例えば注射剤の場合には、通常、0.1～30重量%、好ましくは1～10重量%の有効成分を含むようにすることがよい。経口剤の場合には、添加剤とともに錠剤、カプセル剤、散剤、顆粒剤、液剤、ドライシロップ剤等の形態で用いられる。カプセル剤、錠剤、顆粒、散剤は一般に5～100重量%、好ましくは25～98重量%の有効成分を含む。

投与量は、患者の年齢、性別、体重、症状、治療目的等により決定されるが、治療量は通常、非経口投与で0.001～100mg/kg/日であり、経口投与では0.01～500mg/kg/日、好ましくは0.1～100mg/kg/日、これを1回で、あるいは2～4回に分けて投与する。

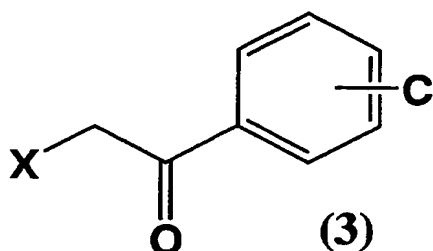
【0023】

本発明に使用されるシンノリン誘導体は、例えば非特許文献3に記載されている方法に準じて合成が可能である。

具体的に説明すると、下記一般式(3)で表される2-ハロゲノ置換アセトフェノン誘導体は東京化成(株)等から購入可能であり、又、入手容易なアセトフェノン誘導体を、ハロゲン化剤として、N-ハロゲノスクシンイミド、あるいは臭素、ヨウ素等のハロゲン単体もしくは過臭化臭化ピリジニウムのような塩等を用いトルエン、テトラヒドロフラン等の反応溶媒中室温から加熱還流下反応させることで容易にハロゲン化することにより得ることができる。

【0024】

【化7】



【0025】

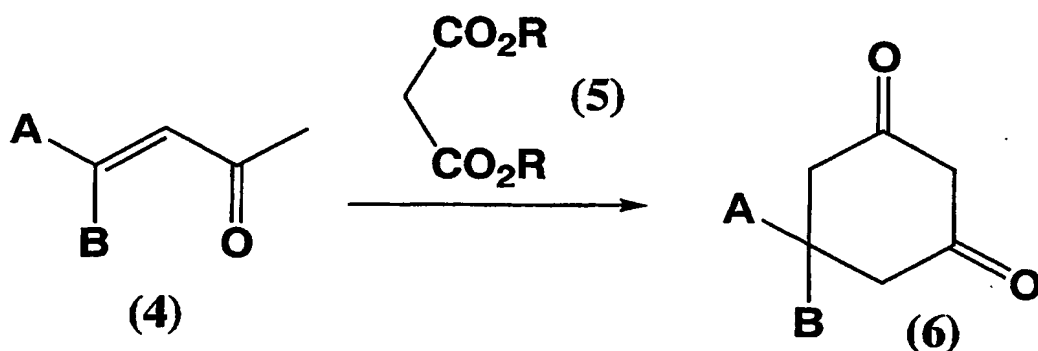
[式中、Cはハロゲン低級アルキル基を示し、Xはハロゲン原子を示す。]

【0026】

一方、下記一般式(6)で表される1, 3-シクロヘキサジオン誘導体も購入可能であるが、必要に応じて下記スキームに従い、メチルビニルケトン誘導体(4)とマロン酸エステル誘導体(5)をナトリウムメトキシド、ナトリウムエトキシド等の金属アルコキシドあるいは水酸化ナトリウム、水酸化カリウム等の水酸化物存在下、水、メタノール、エタノール等の溶媒中室温から加熱還流下反応させることで調整される。

【0027】

スキーム



【0028】

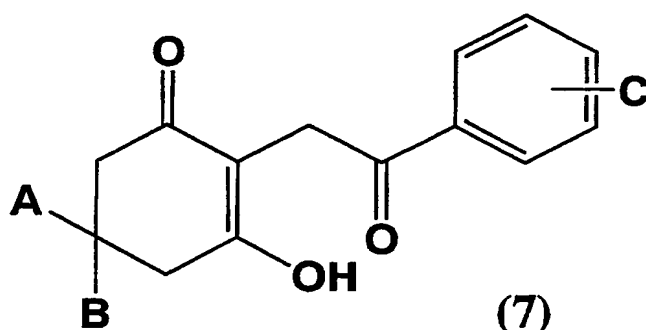
[式中、A、Bはそれぞれ独立に水素原子あるいは低級アルキル基を示し、Rは低級アルキル基を示す。]

【0029】

一般式(3)及び(6)で表される化合物をジメチルスルホキシド、ジクロロメタン、クロロホルム、テトラヒドロフラン、メタノール、エタノール等の有機溶媒中水素化ナトリウム、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、炭酸カリウム、炭酸セシウム、ナトリウムメトキシド、ナトリウムエトキシド等の塩基存在下、室温から加熱還流下反応させることで一般式(7)で表される化合物へと導くことができる。

【0030】

【化8】



【0031】

[式中、A、B、Cはそれぞれ前記と同じ意味を示す。]

一般式(7)で表される化合物をメタノール、エタノール等の有機溶媒中トリエチルアミン、ピリジン等の塩基存在下、塩酸ヒドラジンと室温から加熱還流下反応させることで一般式(1) [式中、A、B、Cはそれぞれ前記と同じ意味を示し、Zは酸素原子又はN-NH₂を示す] で表される4, 6, 7, 8-テトラヒドロ-1H-シンノリン-5-オン誘導体を得ることができる。

【0032】

更に次に該化合物をピリジン、トリエチルアミン等の塩基性溶媒中、p-トルエンスルホン酸の存在又は非存在下室温から加熱還流下で空気中の酸素による酸化反応を行うことで、一般式(2) [式中、A、B、Cはそれぞれ前記と同じ意味を示し、Zは酸素原子又はN-NH₂を示す] で表される化合物へ導くことができる。

【0033】

更に、一般式(2) [式中、A、B、Cはそれぞれ前記と同じ意味を示し、Zは酸素原子を示す] で表される化合物を、塩酸ヒドラジン、塩酸エチルヒドラジン、塩酸メチルヒドラジン等の低級アルキルヒドラジン類、あるいは塩酸ヒドロキシルアミン、塩酸メトキシルアミンや塩酸O-エチルヒドロキシルアミン等の低級アルキルヒドロキシルアミン類と、メタノール、エタノール等の有機溶媒中ピリジン、トリエチルアミン等の塩基存在下室温から加熱還流下反応させることで一般式(2) [式中、A、B、Cはそれぞれ前記と同じ意味を示し、ZはN-Yを示しYは低級アルキルアミノ基、水酸基あるいは低級アルコキシル基を示す] で現される化合物へと導くことができる。

【0034】

又、上記一般式(1) [式中、A、B、Cはそれぞれ前記と同じ意味を示し、Zは酸素原子] で表される4, 6, 7, 8-テトラヒドロ-1H-シンノリン-5-オン誘導体を、酸素非存在下で塩酸低級アルキルヒドラジン類、あるいは塩酸ヒドロキシルアミン、塩酸低級アルキルヒドロキシルアミン類と、有機溶媒中塩基存在にて反応させることで一般式(1) [式中、A、B、Cはそれぞれ前記と同じ意味を示し、ZはN-Yを示しYは低級アルキルアミノ基、水酸基あるいは低級アルコキシル基を示す] で現される化合物を得ることもできる。

【0035】

上記の各製法により得た反応混合物から目的物を単離、精製するには定法による溶媒抽出、濃縮、蒸留、再結晶、クロマトグラフィー等が適宜用いられる。

【0036】

本発明には、上記一般式(1) [式中、A、Bはそれぞれ独立に水素原子あるいは低級アルキル基を示し、Cはハロゲン低級アルキル基を示し、ZはN-Yを示しYはアミノ基、低級アルキルアミノ基、水酸基あるいは低級アルコキシル基を示す] で表されるシンノリン誘導体又はその生理学的に許容される塩も含まれる。更に本発明には、上記一般式(2) [式中、A、Bはそれぞれ独立に水素原子あるいは低級アルキル基を示し、Cはハロゲン低級アルキル基を示し、Zは酸素原子又はN-Yを示しYはアミノ基、低級アルキルアミノ基、水酸基あるいは低級アルコキシル基を示す] で表されるシンノリン誘導体又はその生理学的に許

容される塩も含まれる。

【0037】

これらシンノリン誘導体において、低級アルキル基、ハロゲン低級アルキル基、低級アルキルアミノ基及び低級アルコキシ基としては、上記本発明の抗腫瘍剤として用いられるシンノリン誘導体において示した低級アルキル基、ハロゲン低級アルキル基、低級アルキルアミノ基及び低級アルコキシ基と同様であり、好ましい基も上記記載の通りである。

【0038】

以下実施例として製造例及び試験例を挙げて本発明を具体的に説明するが、本発明はこれらにより限定されるものではない。

本実施例において、ESIとはElectron Spray Ionizationの略であり、分子量測定質量分析におけるイオン化法の1つである。

【0039】

実施例1 7-メチル-3-(3-トリフルオロメチルフェニル)-4, 6, 7, 8-テトラヒドロ-1H-シンノリン-5-オンの合成

参考例2で得られた3-ヒドロキシ-5-メチル-2-[2-オキソ-2-(3-トリフルオロメチルフェニル)-エチル]-シクロヘキサ-2-エノン(438.7mg、1.4mmol)のエタノール(14mL)溶液に塩酸ヒドラジン(177mg、1.7mmol)及びトリエチルアミン(0.49mL、3.5mmol)を加え室温で3時間攪拌した。反応液を濃縮して得られる残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(塩化メチレン/メタノール=30/1)で精製し目的化合物(100.9mg、23.3%)を得た。

【0040】

$^1\text{H-NMR}$ (200MHz FT, TMS, CDCl_3)

1. 13 (3H, d, $J=5.9\text{Hz}$)、
2. 00-2.60 (5H, complex)、
3. 27 (1H, d, $J=9.3\text{Hz}$)、
- 3.57 (1H, d, $J=9.3\text{Hz}$)、
- 7.49 (1H, brs)、

7.54 (1H、brd、 $J=7.9\text{ Hz}$)、

7.65 (1H、brd、 $J=7.7\text{ Hz}$)、

7.94 (1H、brd、 $J=7.8\text{ Hz}$)、

8.08 (1H、brs)

MS (ESI)

m/z 309 [M+H]⁺

【0041】

実施例2 7-メチル-3-(3-トリフルオロメチルフェニル)-7,8-ジヒドロ-6H-シンノリン-5-オンの合成

7-メチル-3-(3-トリフルオロメチルフェニル)-4,6,7,8-テトラヒドロ-1H-シンノリン-5-オン (136.2mg、0.44mmol) のピリジン (1mL) 溶液に p-トルエンスルホン酸1水和物 (84mg、0.44mmol) を加え室温で3日間攪拌した。反応液を濃縮して得られる残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (塩化メチレン/メタノール=30/1) で精製し目的化合物 (89.0mg、66.1%) を得た。

【0042】

¹H-NMR (200MHz FT, TMS, CDCl₃)

1.28 (3H、d、 $J=1.3\text{ Hz}$)、

2.40-2.62 (2H、complex)、

2.80-2.89 (1H、m)、

2.90-3.19 (1H、m)、

3.55-3.70 (1H、m)、

7.68 (1H、brt、 $J=7.7\text{ Hz}$)、

7.74 (1H、brd、 $J=7.7\text{ Hz}$)、

8.29 (1H、s)、

8.34 (1H、brd、 $J=7.3\text{ Hz}$)、

8.44 (1H、brs)

MS (ESI)

m/z 307 [M+H]⁺

【0043】

実施例3 [7-メチル-3-(3-トリフルオロメチルフェニル)-7,8-ジヒドロ-6H-シンノリン-5-イリデン] ヒドラジンの合成

7-メチル-3-(3-トリフルオロメチルフェニル)-4,6,7,8-テトラヒドロ-1H-シンノリン-5-オン (230mg、0.74mmol) のエタノール (3mL) 溶液に塩酸ヒドラジン (77.3mg、0.74mmol) 及びトリエチルアミン (0.206mL、1.48mmol) を加え室温で終夜攪拌した。反応液を濃縮して得られる残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン/酢酸エチル=1/1) で精製し目的化合物 (29.5mg、12.5%) を得た。

【0044】

$^1\text{H-NMR}$ (200MHz FT, TMS, CDCl_3)

- 1.26 (3H, d, $J=1.3\text{Hz}$)、
- 2.03 (1H, dd, $J=10.6, 16.4\text{Hz}$)、
- 2.06-2.36 (1H, m)、
- 2.75 (1H, ddd, $J=1.6, 4.4, 16.4\text{Hz}$)、
- 2.83 (1H, dd, $J=10.8, 16.5\text{Hz}$)、
- 3.49 (1H, ddd, $J=1.5, 3.6, 16.5\text{Hz}$)、
- 4.5-6.5 (2H, m)、
- 7.65 (1H, t, $J=7.7\text{Hz}$)、
- 7.75 (1H, d, $J=7.8\text{Hz}$)、
- 8.26-8.47 (3H, complex)

MS (ESI)

m/z 321 $[\text{M}+\text{H}]^+$

【0045】

実施例4 3-(3-トリフルオロメチルフェニル)-4,6,7,8-テトラヒドロ-1H-シンノリン-5-オンの合成

参考例2で用いられる5-メチル-1,3-シクロヘキサンジオンの替わりに、市販の1,3-シクロヘキサンジオンを用いて得られる3-(3-トリフルオ

ロメチルフェニル) - 7, 8-ジヒドロ-6H-シノリン-5-オンを引き続き実施例 1、続いて実施例 2 と同様に処理することで目的化合物を得た。

MS (ESI)

m/z 293 [M+H]⁺

【0046】

実施例 5 7, 7-ジメチル-3-(3-トリフルオロメチルフェニル)-4, 6, 7, 8-テトラヒドロ-1H-シノリン-5-オンの合成

参考例 2 で用いられる 5-メチル-1, 3-シクロヘキサジオンの替わりに、市販の 5, 5-ジメチル-1, 3-シクロヘキサジオンを用いて得られる 7, 7-ジメチル-3-(3-トリフルオロメチルフェニル)-7, 8-ジヒドロ-6H-シノリン-5-オンを引き続き実施例 1、続いて実施例 2 と同様に処理することで目的化合物を得た。

MS (ESI)

m/z 321 [M+H]⁺

【0047】

参考例 1 2-ブロモ-3'-トリフルオロメチルアセトフェノンの合成

市販の 3'-トリフルオロメチルアセトフェノン (79.6 g、0.423 mol) のトルエン (423 mL) 溶液に、氷冷下過臭化臭化ピリジニウム (135.4 g、0.423 mol) を加え室温まで昇温しながら 5 時間攪拌した。反応液を再び氷冷し、蒸留水 400 mL を滴下して反応を停止してから分液した。トルエン層を飽和重曹水 400 mL で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥しトルエンを減圧濃縮した後、減圧蒸留を行い目的化合物 (92.35 g、81.7%) を得た。

【0048】

¹H-NMR (200 MHz FT, TMS, CDCl₃)

4.46 (2H, s)、

7.66 (1H, br t, J=7.9 Hz)、

7.88 (1H, br d, J=7.6 Hz)、

8.19 (1H, br d, J=7.5 Hz)、

8.25 (1H, brs)

b. p. 92°C/3mmHg

【0049】

参考例2 3-ヒドロキシ-5-メチル-2-[2-オキソ-2-(3-トリフルオロメチルフェニル)-エチル]-シクロヘキサ-2-エノンの合成

参考例1で得られた2-ブロモ-3'-トリフルオロメチルアセトフェノン (63.5g、0.238mol) 及び5-メチル-1,3-シクロヘキサジオン (30g、0.238mol) のクロロホルム (240mL) 溶液に、炭酸カリウム (32.9g、0.238mol) を加え室温で終夜攪拌した。反応液を濾過し、得られた白色固体を蒸留水 (300mL) に懸濁させ氷冷下濃塩酸 (30mL) を滴下した。酢酸エチル (700mL) 及びエタノール (50mL) で抽出し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。濾過して得られる有機層を減圧濃縮後得られる残渣に酢酸エチル (200mL) を加え室温で4時間懸濁攪拌を行った。結晶を濾取して目的の化合物 (25.7g、34.6%) を得た。

【0050】

$^1\text{H-NMR}$ (200MHz FT, TMS, CDCl_3)

1.06 (3H, d, $J=5.9\text{Hz}$)、

1.98-2.63 (5H, complex)、

3.77 (1H, d, $J=13.6\text{Hz}$)、

4.29 (1H, d, $J=13.6\text{Hz}$)、

7.63 (1H, brt, $J=7.6\text{Hz}$)、

7.87 (1H, brd, $J=7.8\text{Hz}$)、

8.43-8.52 (2H, complex)、

9.64 (1H, s)

MS (ESI)

m/z 313 $[\text{M}+\text{H}]^+$

【0051】

試験例 乳癌細胞T-47D、MCF-7及びMDA-MB-453を用いた

*in vitro*における抗腫瘍効果

4000個のT-47D、2000個のMCF-7、4000個のMDA-MB-453を10%血清添加のRPMI 1640培地（旭テクノクラス社）を用い96穴プレートに播種した。T-47D細胞には0.25IUのInsulinを添加した。各細胞を37℃、5%CO₂/95%Airの条件下で24時間培養後、実施例1又は実施例2の化合物を加え、更に6日間培養した。細胞を0.05%のMethylene Blue溶液で染色し、660nmの吸光度をマイクロプレートリーダー（Benchmark Plus BIO RAD製）で測定した。増殖抑制率を下記式で求め、実施例1及び実施例2の化合物のIC₅₀値を表に示す。

$$\text{増殖抑制率} = \left((\text{対照群の吸光度} - \text{薬剤添加の吸光度}) \div \text{対照群の吸光度} \right) \times 100$$

表から明らかな様に、実施例1及び実施例2の化合物は乳癌細胞の増殖をIC₅₀値として、1.64 µg/mL以下の濃度で抑制する抗腫瘍効果を有している。

【0052】

表

細胞名	IC ₅₀ 値 (µg/ml)	
	実施例-1	実施例-2
T-47D	0.67	0.28
MCF-7	0.10	0.05
MDA-MB-453	1.64	1.26

【0053】

【発明の効果】

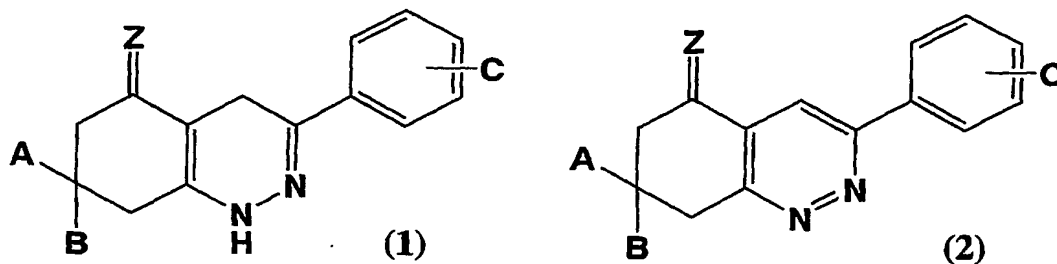
本発明により、腫瘍に対して有効に使用し得る新規なシンノリン誘導体又はその生理学的に許容される塩、及びシンノリン誘導体又はその生理学的に許容される塩を有効成分とする抗腫瘍剤が提供される。

【書類名】 要約書

【要約】

【課題】 悪性腫瘍に対して優れた抗腫瘍効果を示す抗腫瘍剤の開発が望まれている。

【解決手段】 下記一般式 (1) 又は (2)



[式中、A、Bはそれぞれ独立に水素原子あるいは低級アルキル基を示し、Cはハロゲン低級アルキル基を示し、Zは酸素原子又はN-Yを示しYはアミノ基、低級アルキルアミノ基、水酸基あるいは低級アルコキシ基を示す] で表されるシンノリン誘導体又はその生理学的に許容される塩を有効成分とする抗腫瘍剤を提供する。

認定・付加情報

特許出願の番号	特願 2002-357556
受付番号	50201865667
書類名	特許願
担当官	第五担当上席 0094
作成日	平成14年12月11日

<認定情報・付加情報>

【提出日】 平成14年12月10日

次頁無

特願 2 0 0 2 - 3 5 7 5 5 6

出 願 人 履 歴 情 報

識別番号 [0 0 0 0 0 4 0 8 6]

1. 変更新月日	1 9 9 0 年 8 月 9 日
[変更理由]	新規登録
住 所	東京都千代田区富士見 1 丁目 1 1 番 2 号
氏 名	日本化薬株式会社